

# PERCUTANEOUSLY THERAPEUTIC COMPOSITION WHEREIN MAST CELL DEGRANULATION AGENT TO DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY IS USED

**Publication number:** JP7002670 (A)

**Publication date:** 1995-01-06

**Inventor(s):** JIYON UIRU; AJISU KIDONIUSU +

**Applicant(s):** BRISTOL MYERS SQUIBB CO +

**Classification:**

- international: **A61K31/047; A61K31/165; A61K31/22; A61K31/34; A61K31/38; A61K31/40; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/47; A61K31/485; A61K31/49; A61K31/565; A61K38/00; A61K38/04; A61K39/395; A61K9/00; A61P17/00; A61P29/00; A61K31/045; A61K31/165; A61K31/21; A61K31/34; A61K31/38; A61K31/40; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/47; A61K31/485; A61K31/49; A61K31/565; A61K38/00; A61K38/04; A61K39/395; A61K9/00; A61P17/00; A61P29/00;** (IPC1-7): A61K31/165; A61K31/22; A61K31/34; A61K31/38; A61K31/40; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/47; A61K31/485; A61K31/49; A61K31/565; A61K38/00; A61K38/04; A61K39/395; A61K9/00

- European: A61K31/415; A61K31/47

**Application number:** JP19940024052 19940222

**Priority number(s):** US19930022080 19930225

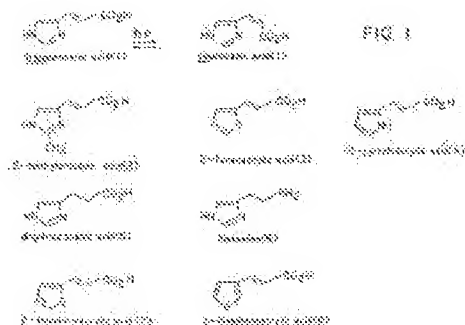
**Also published as:**

EP0612525 (A1)  
EP0612525 (B1)  
ZA9400856 (A)  
MX9401331 (A)  
DE69428295 (T2)  
CA2114968 (A1)  
AU5635094 (A)  
AU686123 (B2)  
AT205713 (T)

<< less

## Abstract of JP 7002670 (A)

**PURPOSE:** To obtain a composition for suppressing or preventing the skin irritation due to a percutaneous medicinal transport system or the skin irritation or sensitization due to a sensitizing ingredient, or affording anti-inflammatory effect. **CONSTITUTION:** This composition comprises a mast cell degranulator capable of inducing immunologically tolerant condition to a skin-sensitizing medicine or substance to be transported before or at the beginning of percutaneous medicinal transport. It is preferable that such a degranulator, pref. cis-urocanic acid or its analogue or metabolite is penetrable through the epidermis and percutaneously administrable. Administration of the mast cell degranulator before, during or after each percutaneous medicinal transport affords countersensitization of immune resistance. Alternatively, the countersensitization can be induced by use of the mast cell degranulator.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-2670

(43) 公開日 平成7年(1995)1月6日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47		9454-4C		
9/00	F			
31/165	A B E	9454-4C		
		8314-4C	A 6 1 K 37/ 02	
		8314-4C	37/ 43	
		審査請求 未請求 請求項の数31	OL (全 21 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-24052	(71) 出願人	391015708 ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン パニー BRISTOL-MYERS SQUIB B COMPANY アメリカ合衆国ニューヨーク州 10154 ニューヨーク パーク アベニュー 345
(22) 出願日	平成6年(1994)2月22日	(72) 発明者	ジョン・ウィル アメリカ合衆国ニュージャージー州トレン トン、ジョージタウン-チェスターフィー ルド・ロード9番
(31) 優先権主張番号	0 2 2 0 8 0	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(32) 優先日	1993年2月25日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物誘発過敏症に対するマスト細胞脱顆粒剤を用いる経皮治療用組成物

## (57) 【要約】

【目的】 本発明は、皮膚または経皮薬物輸送系の皮膚刺激または感作成分の皮膚刺激もしくは感作作用を抑制または予防する組成物、また、抗炎症性効果を得る組成物も提供する。

【構成】 本発明の組成物は、経皮薬物輸送の前または開始時に輸送される、皮膚感作薬物または作用物質に対して免疫学的耐性の状態を誘発せしめうるマスト細胞脱顆粒剤から成る。かかる脱顆粒剤、好ましくはシス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物は、表皮を浸透でき、かつ経皮投与されるものが好ましい。

【効果】 マスト細胞脱顆粒剤を、各経皮薬物輸送の前、途中または後に投与することにより、免疫耐性の反対感作を得ることができる。別法として、マスト細胞脱顆粒剤を用いて反対感作を誘発することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 皮膚に投与した皮膚感作薬物に対する被験者の免疫耐性を誘発する組成物であって、上記皮膚感作薬物の皮膚または経皮輸送の前におよび／または開始時に被験者へ投与される有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種から成ることを特徴とする免疫耐性誘発組成物。

【請求項2】 皮膚感作薬物が、経皮輸送治療薬、皮膚浸透増進物質もしくは賦形剤またはこれらの混合物である請求項1記載の免疫耐性誘発組成物。

【請求項3】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、シスーウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物；クロロキン；カプサイシン；硫酸モルヒネ；ナトリウム管イオノファ；カルシウム管イオノファ； $\text{Na}^+$ / $\text{K}^+$ 管アデノシントリホスファターゼの抑制剤；キニーネ；4-アミノピリジン；抗ヒトIgE抗体；化合物48/80；物質P；エストラジオール；ソマトスタチン；クロニジン；プロゲステロン；カルバコール；およびスパンチドからなる群から選ばれる請求項1記載の免疫耐性誘発組成物。

【請求項4】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、シスーウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物である請求項3記載の免疫耐性誘発組成物。

【請求項5】 シスーウロカニン酸類縁体が、1-フランアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、2-ピロールアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、2-チオフェンアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、およびジヒドロウロカニン酸からなる群から選ばれる請求項4記載の免疫耐性誘発組成物。

【請求項6】 シスーウロカニン酸代謝産物が、ヒスタミン、 $\text{N}^1$ -メチルヒスタミン、 $\text{N}^1$ -メチルヒスチジン、ヒスチジン、イミダゾールピルビン酸、 $\text{N}^3$ -メチルヒスチジン、イミダゾール酢酸、ヒダントイン5-プロピオン酸、およびイミダゾロンプロピオン酸からなる群から選ばれる請求項4記載の免疫耐性誘発組成物。

【請求項7】 皮膚に投与した薬物の皮膚刺激または皮膚感作作用を予防または抑制する組成物であって、上記薬物の投与前および／または投与と一併に、または投与後に投与される有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種から成ることを特徴とする予防または抑制組成物。

【請求項8】 皮膚または経皮薬物輸送系の成分の皮膚刺激または皮膚感作作用を予防または抑制する組成物であって、上記成分の投与前および／または投与と一併に、または投与後に投与される有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種から成ることを特徴とする予防または抑制組成物。

【請求項9】 皮膚または経皮薬物輸送系の成分が、経皮輸送治療薬、皮膚浸透増進物質もしくは賦形剤またはこれらの混合物である請求項8記載の予防または抑制組

成物。

【請求項10】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、上記成分と一併に経皮投与される請求項8記載の予防または抑制組成物。

【請求項11】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、シスーウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物；クロロキン；カプサイシン；硫酸モルヒネ；ナトリウム管イオノファ；カルシウム管イオノファ； $\text{Na}^+$ / $\text{K}^+$ 管アデノシントリホスファターゼの抑制剤；キニーネ；4-アミノピリジン；抗ヒトIgE抗体；化合物48/80；物質P；エストラジオール；ソマトスタチン；クロニジン；プロゲステロン；カルバコール；およびスパンチドからなる群から選ばれる請求項7～10のいずれか1つに記載の予防または抑制組成物。

【請求項12】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、シスーウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物である請求項11記載の予防または抑制組成物。

【請求項13】 シスーウロカニン酸類縁体が、1-フランアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、2-ピロールアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、2-チオフェンアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、およびジヒドロウロカニン酸からなる群から選ばれる請求項12記載の予防または抑制組成物。

【請求項14】 シスーウロカニン酸代謝産物が、ヒスタミン、 $\text{N}^1$ -メチルヒスタミン、 $\text{N}^1$ -メチルヒスチジン、ヒスチジン、イミダゾールピルビン酸、 $\text{N}^3$ -メチルヒスチジン、イミダゾール酢酸、ヒダントイン5-プロピオン酸、およびイミダゾロンプロピオン酸からなる群から選ばれる請求項12記載の予防または抑制組成物。

【請求項15】 薬物が、アンギオテンシン変換酵素抑制剤；ベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬；アンギオテンシン変換酵素抑制剤またはベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬以外の抗高血圧剤；抗ヒスタミン薬；抗喘息剤；非ステロイド系抗炎症薬；中枢神経系活性薬；体重調節薬；抗凝固薬；カリウム調節薬；免疫変調薬；およびうっ血除去薬からなる群から選ばれる請求項1、7または9記載の組成物。

【請求項16】 成分が、皮膚浸透増進物質である請求項8記載の予防または抑制組成物。

【請求項17】 皮膚浸透増進物質が、エタノール、オレイン酸、オレイルアルコール、リノール酸、プロピレングリコール、ラウラミドプロピルベタイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、デシルメチルスルホキシド、 $\text{N}$ -メチルピロリドン、イソプロピルアルコール、 $\alpha$ -ブタノールおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる請求項16記載の予防または抑制組成物。

【請求項18】 皮膚または経皮薬物輸送系の成分の皮膚刺激または皮膚感作作用を予防または抑制するのに有

用な医薬品であって、(a) 興味のある治療薬を包含する皮膚または経皮輸送系；および(b) 有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種から成ることを特徴とする医薬品。

【請求項19】 マスト細胞脱顆粒剤が経皮輸送系(a)に含まれている請求項18記載の医薬品。

【請求項20】 マスト細胞脱顆粒剤がシス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物；クロロキン；カプサイシン；硫酸モルヒネ；ナトリウム管イオノファ；カルシウム管イオノファ； $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 管アデノシントリホスファターゼの抑制剤；キニーネ；4-アミノピリジン；抗ヒトIgE抗体；化合物48/80；物質P；エストラジオール；ソマトスタチン；クロニジン；プロゲステロン；カルバコール；およびスパンチドからなる群から選ばれる請求項18記載の医薬品。

【請求項21】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物である請求項20記載の医薬品。

【請求項22】 興味のある薬物が、アンギオテンシン変換酵素抑制剤；ベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬；アンギオテンシン変換酵素抑制剤またはベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬以外の抗高血圧剤；抗ヒスタミン薬；抗喘息剤；非ステロイド系抗炎症薬；中枢神経系活性薬；体重調節薬；抗凝固薬；カリウム調節薬；免疫変調薬；およびうっ血除去薬からなる群から選ばれる請求項18記載の医薬品。

【請求項23】 経皮輸送系(a)がさらに、皮膚浸透増進物質を包含する請求項18に記載の医薬品。

【請求項24】 皮膚浸透増進物質が、エタノール、オレイン酸、オレイルアルコール、リノール酸、プロピレングリコール、ラウラミドプロピルベタイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、デシルメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、イソプロピルアルコール、ト-ブタノールおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる請求項23記載の医薬品。

【請求項25】 皮膚または経皮薬物輸送系の成分の皮膚刺激または皮膚感作作用を予防または抑制するのに有用な医薬組成物であって、有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種および許容しうる医薬担体から成ることを特徴とする医薬組成物。

【請求項26】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物である請求項25記載の医薬組成物。

【請求項27】 シス-ウロカニン酸類縁体が、1-フランアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、2-ビロールアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、2-チオフェンアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、およびジドロウロカニン酸からなる群から選ばれる請求項25記載の医薬組成物。

【請求項28】 シス-ウロカニン酸代謝産物が、ヒス

タミン、N<sup>1</sup>-メチルヒスタミン、N<sup>1</sup>-メチルヒスチジン、ヒスチジン、イミダゾールピルビン酸、N<sup>3</sup>-メチルヒスチジン、イミダゾール酢酸、ヒダントイン5-プロピオン酸、およびイミダゾロンプロピオン酸からなる群から選ばれる請求項25記載の医薬組成物。

【請求項29】 マスト細胞脱顆粒剤が、皮膚または経皮投与用の形状にある請求項25記載の医薬組成物。

【請求項30】 アレルギーまたは皮膚感作反応に関係する被験者の皮膚の炎症性反応を抑制する組成物であって、被験者に投与される有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種から成ることを特徴とする炎症性反応抑制組成物。

【請求項31】 マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種が、シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物；クロロキン；カプサイシン；硫酸モルヒネ；ナトリウム管イオノファ；カルシウム管イオノファ； $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 管アデノシントリホスファターゼの抑制剤；キニーネ；4-アミノピリジン；抗ヒトIgE抗体；化合物48/80；物質P；エストラジオール；ソマトスタチン；クロニジン；プロゲステロン；カルバコール；およびスパンチドからなる群から選ばれる請求項30記載の炎症性反応抑制組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物誘発過敏症に対するマスト細胞脱顆粒剤を用いる経皮治療用組成物、更に詳しくは、薬物輸送(drug delivery、ドラッグ・デリバリー)の分野において、皮膚または経皮輸送される各種治療薬によって起る望ましくない刺激または接触感作反応を予防または抑制する、皮膚免疫反応の干渉用組成物に関する。かかる皮膚免疫反応の干渉は、該治療薬を受容する皮膚領域を、マスト細胞脱顆粒活性性を有する抵抗(tolerizing)または反対感作剤(たとえばシス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物)で局所処置することによって達成される。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】

1. 刺激薬および感作物質の経皮薬物および輸送系：薬物の非経口輸送の経皮経路は、他の投与経路に比し多くの利点を与える。薬物または他の有益物質の輸送のための経皮輸送系(TDS)は周知である(たとえば、U. S. 特許No. 3598122、3598123、4286592、4314557、4379454、4559222および4573995参照)。TDSは一般に、以下の成分：

- (a) 背面膜、マトリックス貯蔵層、および必要に応じて分離接着剤層を有する“基本成分”；
- (b) 薬物；
- (c) 可溶化剤、可塑剤および浸透増進剤を包含する“添加成分”；および

(d) 基本成分の加工中の重合プロセスからの“不純物”(たとえば残余のモノマー、開始剤、架橋剤等)から構成される。

【0003】しかしながら、TDSは皮膚アレルギー反応の誘発を多に導く条件を付与し、以下に示す皮膚反応の発生が予想される。

1. 薬物、添加成分もしくは不純物またはこれらの混合物への刺激反応

2. 特に低分子成分(薬物、添加成分、不純物、接着剤)へのアレルギー反応

3. 長期の皮膚閉塞(これにより局所の汗保留症候群を容易にする汗腺管の閉塞が起る)

【0004】目下U.S.市場での数種(たとえばクロニジン)を含む多くの薬物が、TDSでの使用時に皮膚を感作することがよく知られている。経皮輸送薬物、皮膚刺激増進剤(後記で説明)と併用する非刺激性薬物、または刺激もしくは感作薬物と増進剤の併用のいずれかによって生じる皮膚炎症は、パッチを皮膚から剥離する時点を超えて十分に持続しうる。局所炎症は、かかる反応に苦しむ被験者にとって、不快と臨床的合併症の原因となりうる。

【0005】プロプラノロールや他のベータ遮断薬を受容する被験者の皮膚において、乾癬状変化が目目されている[ブリッグデン・W.D.らのBrit. J. Dermatol. (95:335、1976年); ガイラーデ・P.M.らのClin. Exp. Dermatol. (3:157、1978年)参照]。アルプレノロールを取扱う作業員は、アレルギー皮膚炎の徴候を示す[ネイターらのExcerpta Medica(アムステルダム、1985年)、“皮膚科学で用いる化粧品や薬物の不要作用”参照]。クロニジン経皮装置(Catapress-TTS 登録商標)並びにクロニジン/ワセリンは、刺激反応を誘発した[メイルバッハ・H. I.のContact Derm. (12:192、1985年)参照]。TDSにおけるニトログリセリン(トランスデルム-ニトロ)の場合、アレルギー接触皮膚炎が報告されているが[ローゼンフェルド・A.S.らのAm. Heart J. (108:1061、1984年); フィッシャー・A.A.のCutis(34:526、1984年)参照]、この場合、薬物そのものがアレルギー応答の原因であることが示された。スコポラミン輸送は、遅延型過敏症反応を誘発することが報告されている[トロザク・D.J.のJ. Am. Acad. Dermatol. (13:247~251、1985年); バン・デル・ウィリゲン・A. H.らのJ. Am. Acad. Dermatol. (18:146~147、1988年)参照]。バーチャー・A.J.らのContact Derm. (25:230~236、1991年)に、喫煙停止の促進のためTDSの輸送ニコチンに対する刺激反応および接触感作が報告されている。

【0006】皮膚への薬物浸透に対する主なバリアは、角質層である。薬物に基づき、セラチンおよび脂質は共

に、浸透または透過バリアを助長することができ、これらはそれぞれ、極性および非極性領域と称しうる。角質層の水化はバリア機能に影響を及ぼすので、水は理想的な非毒性の皮膚浸透増進剤と考えることができる。薬物の皮膚浸透を増大するため、特定の他の作用物質、いわゆる皮膚浸透増進剤がTDSに加えられる。浸透増進剤は、皮膚組織に激しい刺激あるいは損傷を与えずに、皮膚の浸透性を増大する物質として定義されている[ハドグラフトのJ. Pharm. Into. (5:252、1984年)参照]。浸透増進剤は少なくとも角質層に透過して、経皮投与薬物に対して皮膚のバリア機能を減少させる役割を果たさなければならない。すなわち、理想的な増進剤は非毒性、非アレルギー性および非刺激性であるが、それでもやはり、実際には、これらの物質はそれ単独または併用される治療薬と共に、幾人かにおいて、皮膚刺激または接触感作を誘発する。

【0007】経皮輸送される薬理学的に活性な薬物の皮膚浸透を増進するのに加えられる賦形剤は、それ自体、皮膚刺激物として作用しうる。たとえば、エストラジオールの輸送を増進するのに用いるエタノールは、周知の皮膚刺激物である[ラブニカー・V.のAm. J. Obstet. Gynecol. (156:1332~1334、1987年)参照]。

【0008】TDSで使用、あるいは可溶化剤、可塑剤または透過促進剤として有用と考えられる非イオン性界面活性剤、特にポリオキシエチレン類は、刺激を起した[メゼイ・M.らのJ. Pharm. Sci. (59:129、1970年)参照]。ポリアクリレートベースとするTDSの出発物質のメチルメタクリレートは、皮膚吸収に際して皮膚毒性反応を示した[カーナバ・L.らのArch. Toxicol. Suppl. (9:456、1986年)参照]。要するに、可能性のある危険として、多数の小さな分子は、いったんTDSに導入されると、生存可能な表皮に入り、アレルギー応答をひき起すのに完璧な条件に遭遇する。この危険は、ほとんど全てのTDSの最も基本的な性質：閉塞性に基づき増大する。

【0009】2. 薬物誘発皮膚感作の処置:TDS分野を再検討すると[ボッデ・H.E.らのCrit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. (6:87~115、1989年)参照]、皮膚における望ましくない薬物の副作用を回避する多くのアプローチがリストに挙げられている。このリストには、刺激または感作成分の回避、アレルギー性薬物の適当なテスト、摩擦や圧力の回避、および閉塞の最小化が含まれている。なにげなく触れられた、唯一の薬物療法アプローチは、抗ヒスタミン薬またはクロモリンナトリウムをTDSで輸送することによる皮膚反応の抑制であった。

【0010】他には、皮膚刺激薬物および/または皮膚感作薬物の経皮輸送によって生じる皮膚炎症を治療または予防する問題が言及されている。たとえば、ロスらの

U.S.特許No. 4897260(1990年1月30日特許)、EP0282156およびWO88/09175には、グルココルチコイドカルボン酸エステル、たとえばトリアムシノロンアセトン21-オイック酸メチルエステルを経皮薬物輸送装置に加えて、経皮薬物輸送系の成分による皮膚DHの誘発を抑制することが開示されている。パテル、D.C.らのU.S.特許No. 4855294には、薬物浸透増進剤、たとえばアルコール類、ジオール類、オレイン酸、およびグリセロールジオレートによって起る軽い皮膚刺激がグリセリンによって減少することが開示されている。

【0011】コーミアらのU.S.特許No. 4885154(1989年12月5日特許)には、“代謝変調剤”の感作または刺激薬物と共に経皮投与することによる、皮膚または粘膜の感作または刺激の減少が開示されている。かかる変調剤として、トランシルプロミンおよびフェニルアルコール類、たとえば2-フェニル-1-エタノール、3-フェニル-1-プロパノール、4-フェニル-1-ブタノールおよびシンナミルアルコールが含まれる。変調剤の選択基準は、刺激またはアレルギー薬物代謝産物の産生を防止すると思われる。薬物を代謝させる酵素を抑制する能力であった。また、イムノゲン薬物とかかる変調剤の併用投与も、薬物による感作を抑制した。

【0012】アムクラウトらのU.S.特許No. 5000956(1991年3月19日特許)および5077054(1991年12月31日特許)に、感作剤と共にかつ同じ広範囲に投与されるコルチコステロイド類を用いて、感作薬物の経皮輸送によって誘発する接触アレルギーを予防することが開示されている。好ましいコルチコステロイド類は、ヒドロコルチゾンおよびそのエステル類であった。アムクラウトのU.S.特許No. 5049387(1991年9月17日特許)および5118509(1992年6月2日特許)に、感作薬物とコルチコステロイド、好ましくはヒドロコルチゾンまたはそのエステルを共に、連続的にかつ同じ広範囲で皮膚または粘膜部位へ投与することにより、感作薬物に対する免疫耐性を誘発する方法が開示されている。かかる生活規制を送った後、感作薬物を投与すると、被験者は非反応となる。また、耐性発現併用の経皮輸送系も開示されている。

【0013】レジャーらのU.S.特許No. 5120545(1992年6月9日特許)に、経皮的感作薬物の抗原としての免疫学プロセスを抑制することにより、皮膚感作を減少または予防する方法が開示されている。この方法は、感作薬物と、抗原プロセスを抑制する作用物質を共に、皮膚または粘膜へ投与することから成る。抗原プロセスの抑制は、皮膚感作の誘発段階または誘引段階のいずれかで起りうる。有効な抑制剤は、皮膚の抗原供与細胞(antigen presenting cell)の低pH小器官の細

胞内pH、特にリソソーム内pHを上昇するものとされていた。かかる抑制剤の具体例は、イオンポンプ(ionic pump)を干渉することにより、リソソーム内pHを上昇せしめるイオノファである。別法として、抑制剤はリソソームのpHを蓄積し上昇する弱塩基であってもよい。かかる物質の具体例は、両親媒性アミン類、たとえばアンモニアおよびその塩(特に塩化アンモニウム)、低分子アミン類およびその塩、およびアミノアルコール類、たとえばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンおよびトロメタミン、およびそれらの塩を含む両親媒性カチオンである。

【0014】コーミアらのU.S.特許No. 5130139(1992年7月14日特許)には、上記レジャーらの特許に類する開示が含まれ、さらに感作をブロックするリソソーム吸収抑制剤と、弱塩基刺激薬物を共に投与することが開示されている。好ましい抑制剤は、モネンシンおよび塩化アンモニウムを含む両親媒性アミン類である。塩化アンモニウムおよびモネンシンは、皮膚への薬物浸透を阻害せずに、プロプラノロールあるいはクロロキンによって誘発する刺激を減少した。

【0015】南アフリカ特許出願No. ZA9006583(ベス・イスラエル・ホスピタル)に、反対感作剤および皮膚炎症抑制剤として、カルシウム管遮断薬ニフェジピンの使用が開示されている。ニフェジピンは、予めオキサゾロンで感作したマウスの上皮を刺激することにより、起る炎症をかなり減少させることが示された。

【0016】フランツらのU.S.特許No. 5028431(1991年7月2日特許)およびEPO公報No. 3145228(1989年5月3日公開)に、制御放出(controlled release)または経皮装置において感作または刺激薬物といっしょに抗皮膚炎剤を投与して、刺激または感作を予防する方法および組成物が開示されている。抗皮膚炎剤の具体例として、コルチコステロイド類、アラキドン酸代謝の抑制剤および競合剤(competitor)、遊離ラジカル掃去剤、ビタミンE、ノルジヒドログアヤク脂酸、ビタミンD、およびロイコトリエンレセプタ拮抗剤が含まれる。

【0017】ゴビル・S.K.らのU.S.特許No. 4908213(1990年3月13日特許)に、ビスボロール(bisabolol)、カモミレの油類、カマズレン、アラントイン、D-パンテノール、グリシレテン酸、コルチコステロイド類および抗ヒスタミン薬からなる群から選ばれる抗かゆみ剤を、ニコチンパッチに加えることが開示されている。これらの抗かゆみ剤は、ニコチンの輸送に付随するかゆみ症を阻止するものとされていた。

【0018】ドイツ特許出願No. DD297062(TKSオブチナム)に、マグネシウム塩はアレルギー性皮膚炎症に抗炎症効果を有することが報告されている。さらに詳しくは28%の塩化マグネシウムは、0.5%ジニトロクロロベンゼンに接触して誘発するマウスの皮膚

炎症を抑制した。なお、薬物の経皮輸送を促進し、かつ感作および炎症を減少しうる他の改良した組成物および方法が、当該分野にとって有用となるだろう。

【0019】3. 免疫システムおよび遅延型過敏症応答：皮膚を経由して入る抗原に対して普通に発生する1種の免疫応答は、一般的に遅延型過敏症(DH)反応として知られている。DH反応並びに他種の免疫応答は、抗原を内在化および処理し、処理した抗原を、分類I I分子として公知の、主要な組織適合性錯体(MHC)のグリコпротеイン類と物理的に会合した“イムノゲン”形状で細胞表面に供与する、“抗原供与細胞”(APCs)の作用を必然に伴う。このMHC-会合抗原は、抗原-特異的Tリンパ球で刺激物であることが認められる。

【0020】Tリンパ球は、そのT細胞抗原レセプタ(TCR)により、処理した抗原を認識しかつこれに結合し、次いで分化および増殖で応答し、抗原-特異的効果器細胞の生殖をもたらす。また、かかる応答の過程に抗原-特異的記憶T細胞も生殖し、該細胞は体内に保持され、同抗原との未来遭遇に対して応答できる状態にある。同抗原との後の遭遇は、かかる記憶T細胞を活性化して、より速くより活発な免疫応答をもたらす。

【0021】動物は、多くの種々の方法で、抗原に対し特別に非応答の状態、免疫学的耐性として公知の状態にすることができる[たとえば、ロイット・I. の *Essential Immunology* (6版、ブラックウェル・サイエンティフィック・パブリケーションズ、オックスフォード、1988年); クレイン・J. の *Immunology* (ブラックウェル・サイエンティフィック・パブリケーションズ・インコーポレイテッド、ケンブリッジ、MA、1990年)参照]。この耐性状態の誘発および維持の原因をなす多くの機構が考えられる。機構に拘らず、DH応答を刺激する抗原への耐性は、最初に該抗原を免疫耐性を生じる形状で、または免疫耐性を生じる経路を介して供与することにより誘発しうるがよく知られている。たとえば、免疫応答を抑制する薬物の後、あるいは該薬物といっしょに抗原を供与すれば、長期のあるいはまさに永久的な免疫学的耐性の状態がもたらされる。

【0022】4. 皮膚の免疫学:一般的な討議として、たとえばクレイン・J. の *Immunology* (ブラックウェル・サイエンティフィック・パブリケーションズ・インコーポレイテッド、ケンブリッジ、MA、1990年、451~459頁); ストレイレイン・J.W. の *J. Invest. Dermatol.* (80:12s~16s、1983年)参照。皮膚の主要APCsは、ランゲルハンス細胞(上記ストレイレイン・J.W. の文献)および皮膚の樹状細胞である。外側(上皮)から皮膚へまたは皮膚の中(内皮)へ輸送される抗原は、それがツタウルシ植物との遭遇からのものあるいは経皮塗布薬物のいずれであっても、ランゲルハンス細胞や抗原を処理してTリンパ球に供与する他のAPCsに到達する。T細胞はDH型のT細胞-介

在免疫応答をもたらす。このように、経皮輸送薬物が免疫系を感作すると、同薬物の経皮輸送での未来企ては、皮膚において効力のある局所のおよび破壊的なDH応答を喚起するだろう。このような強い炎症性成分を有する皮膚DH応答は、種々の名で知られており、接触感作、接触過敏症またはアレルギー性接触皮膚炎が含まれる。かかる状態の薬物-特異的免疫性は、同薬物のそれ以上の経皮輸送を妨げる。

【0023】皮膚の紫外線B(UVB)による照射は、免疫抑制として公知である[グリーン・M.I. らの *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (76:6592、1979年); ヌーナン・F.P. らの *Photochem. Photobiol.* (34:683、1981年); ヌーナン・F.P. らの *Immunology* (43:527、1981年); ヌーナン・F.P. らの *J. Immunol.* (132:2408、1984年); クリプク・M.L. らの *J. Immunol.* (137:443、1986年); ヨシカワ・T. らの *J. Invest. Dermatol.* (95:530、1990年)参照]。これらのUVB作用は、一部介在された、ヒト表皮の上層における総乾燥重量の約0.5%を構成する分子の、トランス-ウロカニン酸(トランス-UCA)のシス-ウロカニン酸(シス-UCA)へのUVB-誘発異性化と思われる[ヌーナン・F.P. らの *J. Invest. Dermatol.* (84:342、アブストラクト、1985年)参照]。シス-UCAは、幾つかの実験システムにおいてインビボの各種免疫抑制作用を有することが知られている[ヌーナン・F.P. らの *J. Invest. Dermatol.* (90:92、1988年); ロス・J.A. らの *J. Invest. Dermatol.* (87:630、1986年); ロス・J.A. らの *J. Invest. Dermatol.* (89:230、1987年); ロス・J.A. らの *Viral Immunol.* (1:191、1987/88); リーブ・V.E. らの *Photochem. Photobiol.* (49:459~464、1989年)参照]。シス-UCAは、皮膚においてヒスタミン状レセプタを介して作用しうる[ノーバル・M. らの *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (7:243~248、1990年)参照]。より最近では、クリモト・I. らの *J. Immunol.* (148:3072~3078、1992年)に、一定マウス系統における上皮塗布ハプテンに対する接触感作の誘発のUVB障害は、シトキンの腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )の関与に基づくことが記載されている。またかかる著者の提案によれば、TNF $\alpha$ の局所放出は、上皮ランゲルハンス細胞を捕捉し、次いでそれらがT細胞を活性化する場所の排出リンパ節に到達するのを防止することにより、感作を抑制しうるとなっていた。

【0024】前記に拘らず、マスト細胞脱顆粒剤、たとえばシス-UCAが、皮膚または経皮塗布した薬物による感作を抑制することにより、製剤固形化工程(Pharmaceutical setting)において作用しうるかどうかが、この



ため、これらの物質が人間において免疫学的に抵抗する反対感作剤としての実用性を有しているかどうかは依然として知られていない。

#### 【0025】

【発明の構成と効果】本発明は、経皮薬物輸送系の皮膚刺激または皮膚感作成分の作用を予防または抑制するのに有用な組成物および医薬品を提供する。本発明者の知見によれば、マスト細胞脱顆粒を誘発しうる作用物質は、反対感作剤並びに抗炎症剤として、免疫耐性を誘発するのに有用であることがわかった。すなわち、本発明の皮膚刺激または感作作用の予防または抑制は、経皮薬物輸送の前、途中または後に、マスト細胞脱顆粒剤を投与して、反対感作を行うことから成る。別法として、かかる脱顆粒剤を、経皮薬物輸送の前、もしくは開始時、または該輸送の前と同時の両方に投与して、免疫学的耐性の状態をもたらすことができ、この耐性は維持され、かつ次の感作薬物または作用物質にさらされたときに、耐性被験者を感作から保護する。本発明の反対感作剤は、表皮を浸透できかつ経皮投与されるものが好ましい。また、本発明は、シス-UCAまたはその類縁体もしくは代謝産物を含む、抗炎症効果を付与する新規な組成物も提供する。

【0026】すなわち、本発明によれば、皮膚に投与した薬物の皮膚刺激または皮膚感作作用の予防または抑制を行うことができ、該予防または抑制は、該薬物投与の前および/または投与といっしょに、または投与後に、有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種を投与することから成る。

【0027】また、本発明によれば、経皮薬物輸送系の成分の皮膚刺激または皮膚感作作用の予防または抑制を行うことができ、該予防または抑制は、上記成分の投与前および/または投与といっしょに、または投与後に有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種を投与することから成る。皮膚刺激または感作成分は、経皮輸送治療薬、皮膚浸透増進物質、または該2種の混合物であってよい。上記予防または抑制法において、マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種は、上記成分といっしょに経皮投与することが好ましい。

【0028】上記方法で有用なマスト細胞脱顆粒剤は好ましくは、(a) シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物；(b) クロロキン(リン酸クロロキンも含む、以下同様)；(c) カプサイシン；(d) 硫酸モルヒネ；(e) ナトリウム管イオノファ；(f) カルシウム管イオノファ；(g)  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 管アデノシントリホスファターゼ(ATPase)の抑制剤；(h) キニーネ；(i) 4-アミノピリジン；(j) 抗ヒトIgE抗体；(k) 化合物48/80；(l) 物質P；(m) エストラジオール；(n) ソマトスタチン；(o) クロニジン；(p) プロゲステロン；(q) カルバコール；および(r) スパンチド(spantide)からなる群から選ばれる。

【0029】上記方法での使用に好ましいシス-ウロカニン酸類縁体としては、これらに限定されるものでないが、(a) 1-フランアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、(b) 2-ピロールアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、(c) 2-チオフェンアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、および(d) ジヒドロウロカニン酸が包含される。上記の方法での使用に好ましいシス-ウロカニン酸代謝産物としては、これらに限定されるものではないが、(a) ヒスタミン、(b)  $\text{N}^1$ -メチルヒスタミン、(c)  $\text{N}^1$ -メチルヒスチジン、(d) ヒスチジン、(e) イミダゾールピルビン酸、(f)  $\text{N}^3$ -メチルヒスチジン、(g) イミダゾール酢酸、(h) ヒダントイン5-プロピオン酸、および(i) イミダゾロンプロピオン酸が包含される。

【0030】この方法は、これらに限定されるものでないが、以下の群、すなわち、(a) アンギオテンシン変換酵素抑制剤；(b) ベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬；(c) アンギオテンシン変換酵素抑制剤またはベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬以外の抗高血圧剤；(d) 抗ヒスタミン薬；(e) 抗喘息剤；(f) 非ステロイド系抗炎症薬；(g) 中枢神経系活性薬；(h) 体重調節薬；(i) 抗凝固薬；(j) カリウム調節薬；(k) 免疫変調薬；および(l) うっ血除去薬からなる群から選ばれる薬物によって誘発する皮膚刺激または皮膚感作を治療または予防するのに有用である。

【0031】またこの方法は、これらに限定されるものでないが、以下の群、すなわち、エタノール、オレイン酸、オレイルアルコール、リノール酸、プロピレングリコール、ラウラミドプロピルベタイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、デシルメチルスルホキシド、 $\text{N}$ -メチルピロリドン、イソプロピルアルコール、 $\alpha$ -ブタノールおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる皮膚浸透増進物質によって誘発する皮膚刺激または皮膚感作を治療または予防するのに有用である。

【0032】さらに本発明は、経皮薬物輸送系の成分の皮膚刺激または皮膚感作作用を予防または抑制するのに有用な医薬品を提供するものであり、この場合、上記成分は、薬物、皮膚浸透増進剤または該2種の混合物のいずれかであって、当該医薬品は、(a) 興味のある治療薬を包含する経皮輸送系；および(b) 有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種(好ましくは経皮輸送系(a)に含まれる)から成る。

【0033】上記医薬品において、マスト細胞脱顆粒剤は好ましくは、(a) シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物；(b) クロロキン；(c) カプサイシン；(d) 硫酸モルヒネ；(e) ナトリウム管イオノファ；(f) カルシウム管イオノファ；(g)  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 管ATPaseの抑制剤；(h) キニーネ；(i) 4-アミノピリジン；(j) 抗ヒトIgE抗体；(k) 化合物48/80；(l) 物質P；(m) エストラジ



オール; (n) ソマトスタチン; (o) クロニジン; (p) プロゲステロン; (q) カルバコール; および (r) スパンチドからなる群から選ばれる。

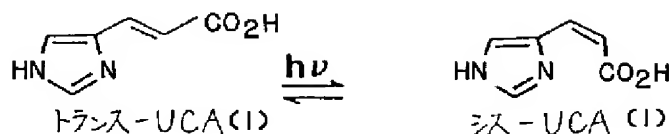
【0034】上記医薬品に使用しうる感作または刺激薬物としては、これらに限定されるものでないが、(a) アンギオテンシン変換酵素抑制剤; (b) ベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬; (c) アンギオテンシン変換酵素抑制剤またはベータアドレナリン作用性レセプタ遮断薬以外の抗高血圧剤; (d) 抗ヒスタミン薬; (e) 抗喘息剤; (f) 非ステロイド系抗炎症薬; (g) 中枢神経系活性薬; (h) 体重調節薬; (i) 抗凝固薬; (j) カリウム調節薬; (k) 免疫変調薬; および (l) うっ血除去薬の群から選ばれるものが含まれる。

【0035】上記医薬品に使用しうる刺激または感作性の皮膚浸透増進物質としては、これらに限定されるものでないが、エタノール、オレイン酸、オレイルアルコール、リノール酸、プロピレングリコール、ラウラミドプロピルベタイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、デシルメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、イソプロピルアルコール、トープタノールおよびラウリル硫酸ナトリウムが包含される。

【0036】他の具体例において、本発明は、経皮薬物輸送系の成分の皮膚刺激または皮膚感作作用を予防または抑制し、または該成分に耐性を誘発するのに有用な医薬組成物に関するものであり、該医薬組成物は、有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種および許容しうる医薬担体から成る。

【0037】上記医薬組成物において、マスト細胞脱顆粒剤は好ましくは、(a) シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物; (b) クロロキン; (c) カプサイシン; (d) 硫酸モルヒネ; (e) ナトリウム管イオノファ; (f) カルシウム管イオノファ; (g)  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  管ATPaseの抑制剤; (h) キニーネ; (i) 4-アミノピリジン; (j) 抗ヒトIgE抗体; (k) 化合物48/80; (l) 物質P; (m) エストラジオール; (n) ソマトスタチン; (o) クロニジン; (p) プロゲステロン; (q) カルバコール; および (r) スパンチドからなる群から選ばれる。

【0038】上記医薬組成物用の好ましいシス-ウロカニン酸類縁体としては、これらに限定されるものでないが、(a) 1-フランアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、(b) 2-ピロールアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、(c) 2-チオフェンアクリル酸のシスもしくはトランス異性体、および (d) ジヒドロウロカニン酸が包含される。



また、シス-UCA類縁体および代謝産物の具体例につ

【0039】上記医薬組成物用の好ましいシス-ウロカニン酸代謝産物としては、これらに限定されるものでないが、(a) ヒスタミン、(b)  $\text{N}^1$ -メチルヒスタミン、(c)  $\text{N}^1$ -メチルヒスチジン、(d) ヒスチジン、(e) イミダゾールピルビン酸、(f)  $\text{N}^3$ -メチルヒスチジン、(g) イミダゾール酢酸、(h) ヒダントイン5-プロピオン酸、および (i) イミダゾロンプロピオン酸が包含される。好ましくは、上記医薬組成物において、マスト細胞脱顆粒剤は、経皮投与用の形状にあり、より好ましくは、経皮輸送系に含ませることである。

【0040】また本発明によれば、アレルギーまたは皮膚感作反応に関係する被験者の皮膚の炎症性反応の抑制を行うことができ、該抑制は有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種を被験者に投与することから成る。マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種は好ましくは、シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物; クロロキン; カプサイシン; 硫酸モルヒネ; ナトリウム管イオノファ; カルシウム管イオノファ;  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  管ATPaseの抑制剤; キニーネ; 4-アミノピリジン; 抗ヒトIgE抗体; 化合物48/80; 物質P; エストラジオール; ソマトスタチン; クロニジン; プロゲステロン; カルバコール; およびスパンチドからなる群から選ばれる。

【0041】また本発明によれば、皮膚に投与される皮膚感作薬物または作用物質に対する被験者の免疫耐性の誘発を行うことができ、該誘発は、感作薬物または作用物質の経皮輸送の前におよび/または開始時に、有効量のマスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種を被験者に投与することから成る。マスト細胞脱顆粒剤の少なくとも1種は好ましくは、シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物; クロロキン; カプサイシン; 硫酸モルヒネ; ナトリウム管イオノファ; カルシウム管イオノファ;  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  管ATPaseの抑制剤; キニーネ; 4-アミノピリジン; 抗ヒトIgE抗体; 化合物48/80; 物質P; エストラジオール; ソマトスタチン; クロニジン; プロゲステロン; カルバコール; およびスパンチドからなる群から選ばれる。この誘発法において、皮膚感作薬物または作用物質は、経皮輸送治療薬、皮膚浸透増進物質もしくは賦形剤またはこれらの混合物であってよい。

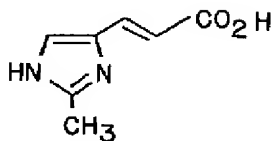
【0042】なお、上述のシス-UCA (“Z-体”またはZ-ウロカニン酸とも称す)とトランス-UCA (“E-体”またはE-ウロカニン酸とも称す)の構造式は下式で示される。

【化1】

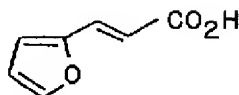
いて、その化学式を以下に列挙する。

2-メチルウロカニン酸(2)

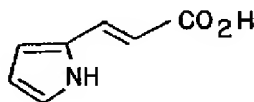
【化2】

2-フランアクリル酸(3)

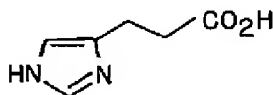
【化3】

2-ピロールアクリル酸(4)

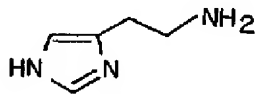
【化4】

ジヒドロウロカニン酸(5)

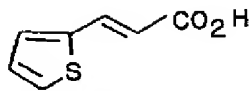
【化5】

ヒスタミン(6)

【化6】

2-チオフェンアクリル酸(7)

【化7】

3-チオフェンアクリル酸(8)

【化8】

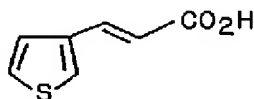


図1は、シス-UCAによるマスト細胞からのカイクース除去を示すグラフである。

【0043】本発明者は、免疫学的耐性の状態を誘発しうる作用物質が、免疫システムを個々の感作剤に対し長期にわたって特に非反応性または低反応性とするを見出した。この種の作用物質は、マスト細胞脱顆粒の誘発も可能で、感作薬物の経皮輸送の前、いっしょに、または後に反対感作物質として使用することができる。すなわち、本発明の作用物質の1種または2種以上は、感作剤に先立ちおよび/またはいっしょに、被験者を感作剤に対して免疫学的耐性にすることができる。

【0044】すなわち、本発明は、皮膚または経皮薬物輸送系の成分の皮膚刺激または皮膚感作作用を予防または抑制する方法に関連し、該方法は、上記成分の前、と共に、または後に、マスト細胞脱顆粒を誘発することができる反対感作剤の少なくとも1種の有効量を投与することから成る。

【0045】TDSの皮膚感作または刺激成分は、経皮輸送治療薬、該治療薬の吸収を増大する、TDSに存在する皮膚浸透増進剤の少なくとも1種、または皮膚浸透増進剤の少なくとも1種と経皮組成物の治療薬の少なくとも1種との混合物であってもよい。好ましくは、上記反対感作法において、反対感作するマスト細胞脱顆粒は、上記成分に先立ち、またはいっしょに投与される。

【0046】上記抵抗法において、作用物質は、経皮薬物輸送の前および/または開始時に投与して、免疫耐性の持続状態を付与することができる。かかる状態の耐性の特徴は、薬物といっしょに輸送しうる、本発明の作用物質による初期段階の処置で、それ以上の投与の必要もなく、後続する経皮薬物輸送の皮膚感作作用を十分に防止できるという事実にある。

【0047】本発明に従って、マスト細胞脱顆粒を誘発しうる作用物質であればいずれも使用することができる。適当な作用物質としては、これらに限定されるものでないが、シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物;クロロキン;カプサイシン;硫酸モルヒネ;ナトリウム管イオノファ;カルシウム管イオノファ;Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>管ATPase(たとえばトリデシルレゾルシル酸)の抑制剤;キヌーネ;4-アミノピリジン;抗ヒトIgE抗体;化合物48/80;物質P;スパンチド等が包含される。

【0048】反対感作するマスト細胞脱顆粒剤は、たとえば経皮輸送による投与後に、表皮に浸透することができるのが好ましい。従って、本発明の好ましい作用物質は、600ダルトンもしくはそれ以下の分子量と、約300℃もしくはそれ以下の融点を有する。最も好ましい作用物質は、シス-ウロカニン酸またはその類縁体もしくは代謝産物である。予想外にも、シス-ウロカニン酸はまた、抗炎症性効果も付与することがわかった。

【0049】局所的に作用する免疫抑制剤:反対刺激物および反対感作剤

本明細書で用いる 反対感作物質、または 反対感作剤、とは、皮膚マスト細胞の脱顆粒を起す活性を特徴とする、局所的に作用する免疫抑制剤の一種を意味する。本発明の作用物質によるマスト細胞の脱顆粒は、TNFa並びに他の化合物の局在した選択的放出をもたらす。この局在したTNFaの放出は、抗原、たとえば経皮輸送薬物による感作を阻止するのに役立つ。

【0050】このように、かかる作用物質は免疫応答の初期に作用することにより、経皮輸送薬物による皮膚刺激および/または皮膚感作の発現を抑制または予防する。反対感作剤は単独または混合物で、経皮薬物輸送組

成物への添加成分として使用できる。本発明の反対感作剤の包含は、経皮輸送した刺激物またはイムノゲン薬物によって誘発する皮膚刺激および感作を排除または最小化する。

【0051】上述の如く、本発明の有用な反対感作剤の1つの群には、シス-UCA、その類縁体および代謝産物が含まれる。好ましいシス-UCA類縁体としては、これらに限定されるものでないが、2-メチルウロカニン酸のシスおよびトランス異性体、2-フランアクリル酸のシスおよびトランス異性体、2-ピロールアクリル酸のシスおよびトランス異性体、2-チオフェンアクリル酸および3-チオフェンアクリル酸のシスおよびトランス異性体、およびジヒドロウロカニン酸のシスおよびトランス異性体が包含される。

【0052】前記構造式(または化学式)において、2-メチルウロカニン酸(化合物2)のトランス異性体は、ジャーリンガー・E. らの *Tetrachemistry*, (21:3523~3528, 1983年)の記載に従って製造され、そしてUCAの場合と同様、UV照射でシス異性体に変換される。2-フランアクリル酸(化合物3)のトランス異性体は、フルフルアルデヒドを酢酸カリウムの存在下、無水酢酸と反応させることにより製造でき[アイレン, C. F. H. の *Organic Synthesis*, (vol. 20, 55~56頁, J. ウイレイ, ニューヨーク, 1940年)参照]、そしてUCAの場合と同様にしてシス異性体に変換しうる。2-ピロールアクリル酸(化合物4)のシス異性体は、2N水酸化ナトリウム/テトラヒドロフランを用い、ピロリジン-3-オンの加水分解によって製造できる[マッナブ, H. の *J. Org. Chem.*, (46:2809, 1981年)参照]。トランス異性体は、2-ピロールカルボキシアルデヒドをピペリジンの存在下、マロン酸とノエベンゲル(Knoevenagel)縮合させることにより製造できる。ジヒドロウロカニン酸(化合物5)は、メタノール中のトランス-UCAをパラジウム/活性炭触媒の存在下、接触水素添加によって製造できる。触媒の汙過および溶媒除去後に、純粋なジヒドロウロカニン酸が得られる。2-チオフェンアクリル酸および3-チオフェンアクリル酸(化合物7および8)のトランス異性体は、トランス-2-ピロールアクリル酸の場合と同様、対応するアルデヒドからノエベンゲル縮合によって製造でき、そして異性化によってシス異性体を得られる。

【0053】好ましいシス-UCA代謝産物としては、これらに限定されるものでないが、ヒスタミン、N<sup>1</sup>-メチルヒスタミン、N<sup>1</sup>-メチルヒスチジン、ヒスチジン、イミダゾールピルビン酸、N<sup>3</sup>-メチルヒスチジン、イミダゾール酢酸、ヒダントイン5-プロピオン酸、およびイミダゾロンプロピオン酸が包含される。

【0054】経皮的に感作する薬物:多くの薬物は、経皮経路を介して輸送されるとき、皮膚過敏症をもたらす

うる。従って、この特別有利な形態の薬物投与は、このような免疫が誘発した各個人において停止しなければならない。本発明の組成物は、公知の感作薬物、たとえばクロニジン、テトラカイン、ナロキソン、ナルトレキソン(naltrexon, e)、ナルブタフィン(nalbutaphine)、麻酔薬類縁体、たとえばプペレノルフィン(puprenorphine)、ヒドロボルホン(hydroporphone)およびレボルファノールの経皮輸送によって起る感作の予防または抑制に有用である。

【0055】また本発明は、体表面および膜、特に皮膚を通して普通に輸送される広汎種類の薬物の輸送と共同して使用できる。この種の薬物としては、主要治療領域の全てにおける治療剤が含まれ、具体的には、これらに限定されるものでないが、抗感染剤(たとえば抗生物質および抗ウイルス剤);鎮痛剤および鎮痛性混合物;食欲不振剤;抗関節炎薬;抗喘息剤(たとえばアルブテロール、メタプロテレノール、ケトチフェン(ketotifen)およびテルブタリン);抗凝固薬(たとえばウロキナーゼ);抗けいれん薬;抗うつ薬;抗糖尿病薬;下痢止め剤;抗ヒスタミン薬(たとえばクロルフェニラミンおよびジフェンヒドラミン);抗炎症薬(たとえばケトプロフェン、プロスタグランジン類、フルアピプロフェン(flurbiprofen)、ジクロフェナック(diclofenac)、インドメタシン、ピロキシカム(piroxicam)およびイブプロフェン);抗片頭痛剤;抗動揺病製剤;制吐性薬;抗腫瘍性薬;抗パーキンソン症候群薬;かゆみ止め薬;抗精神病薬;解熱薬;胃腸および尿を含む鎮けい薬;抗コリン作用薬;交感神経作用薬;キサンチン誘導体;アンギオテンシン変換酵素抑制剤(たとえばカプトプリルおよびホシノプリル)、カルシウム管遮断薬、ベータ遮断薬(たとえばナドロール、チモロール、プロプラノロールおよびアルブプレノロール)、抗不整脈薬、抗高血圧薬(たとえばクロニジン)を含む心臓血管薬;利尿薬;全身、冠、末梢および大脳を含む血管拡張薬;中枢神経作用剤[たとえばフルフェナジン、トリフルペラジン、ハロペリドール、キサナックス(Xanax, 登録商標)、リブリウム(Librium, 登録商標)、バリウム(Valium, 登録商標)];せきおよび感冒製剤;うっ血除去薬;診断薬;ホルモン薬;催眠薬;筋弛緩薬;副交感神経遮断薬;副交感神経作用薬;精神刺激薬;鎮静薬;体重調節および食欲減退薬(たとえばマチンドール)および精神安定薬が挙げられる。

【0056】経皮的に刺激または感作する皮膚浸透増進剤:皮膚浸透増進剤、すなわち、皮膚組織に対してひどい刺激あるいは損傷を与えずに皮膚の浸透性を増大する物質(上記ハドグラフト・Jの文献参照)は通常、TDSに加えられる。また皮膚浸透増進剤は、それ単独または併用する治療薬物と共に、幾人かの個人において皮膚刺激または接触感作を誘発しうる。

【0057】また本発明は、このような皮膚浸透増進剤の望ましくない作用を阻止するための使用も意図されて

いる。皮膚刺激化学的増進剤の非制限的具体例としては、エタノール、オレイン酸、オレイルアルコール、リノール酸、プロピレングリコール、ラウラミドプロピルベタイン、2-ピロリドン、N-メチルピロリドン、N-メチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、デシルメチルスルホキシド、イソプロピルアルコール、ト-ブタノールおよびラウリル硫酸ナトリウムが包含される。

【0058】これらの浸透増進剤は、基本的に以下に示す三つのカテゴリーに分類することができる[バリー・B. W. の Int'l. Conf. Controlled Release Bioact. Mater. (13:136, 1986年);バリー・B. W. の J. Controlled Release (6:85, 1987年)参照]。

1. 極および脂質領域の両方を通る浸透性を促進する増進剤、たとえば2-ピロリドン、N-メチルピロリドンおよびN-メチルホルムアミド
2. 優先的に極経路に影響を及ぼす促進剤、たとえばプロピレングリコール+デシルメチルスルホキシド
3. 主に脂質経路を変性する浸透増進剤、たとえばプロピレングリコールおよびプロピレングリコール+オレイン酸

なお、所望の効果をを得るのに、時々、浸透増進剤の併用が必要となる。

【0059】反対感作剤の適用:上述した本発明の反対感作剤の少なくとも1種を、治療薬物の1種または混合物と共に投与する。反対感作剤は、局所投与してもよい。好ましい具体例において、反対感作剤を経皮または制御放出装置に加える。経皮装置および輸送系の具体例は、ボッデ・H. E. らの Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. (6:87~115, 1989年);およびU. S. 特許No. 3598122、3598123、4286592、4314557、4379454、4559222、4573995に開示されている。

【0060】経皮投与薬物および本発明の反対感作剤の正確な配合は、該薬物および反対感作剤を所望の流束(flux)で輸送するように設計することができ、またこれらに限定されないが、軟膏ゲルおよびクリームを含む多数の形態であってもよい。特にゲルの水性配合物は、典型例として、水および約1~2%(W/W)のゲル化剤(たとえばヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース)を包含する。典型的非水性ゲルは、シリコーン液体または鉱油を包含する。また鉱油は、1~2%(W/W)のゲル化剤(たとえばコロイド状二酸化ケイ素)を有する。個々のゲル組成物の適性は、その成分と感作剤(浸透増進剤を併用または併用せず)および反応感作剤との相溶性に左右される。

【0061】他の具体例において、本発明の反対感作剤の少なくとも1種は、治療薬の投与前に皮膚へ輸送され

る。かかる前投与は、上記装置を用いる経皮塗布、直接的局所塗布、皮内注射等を介して行うことができる。

【0062】さらに他の具体例において、反対感作剤の少なくとも1種は、治療薬の経皮投与と同時に、またはその前に、他の非皮膚経路および輸送法で輸送される。かかる投与の具体例としては、皮下、静脈内、筋肉内または腹腔内経路が包含される。別法として、あるいは同時に、投与を経口法で行ってよい。

【0063】上記全ての具体例において、反対感作剤の投与量は、反対感作剤の種類、受容者の年齢、健康および体重、同時治療の種類、場合によっては治療頻度に左右される。本発明の技術的範囲内の組成物は、反対感作剤がその意図する目的達成に有効な量で含有されている全ての組成物を包含する。個人のニーズは変化するが、各成分の有効量の最適範囲の決定は、当業者にとって自明である。

【0064】経皮投与の場合、感作薬物による感作を予防する反対感作剤の典型的な有効用量は、ヒトの皮膚への浸透性に左右され、そして該有効用量は溶媒と皮膚、分子量と融点間の浸透物の分配係数を含む、浸透物の物理的性質の関数である。一般に、いずれの浸透物からも得られうる最大流束は、飽和溶液から生じる。別のところで記載の、浸透物の分配係数、分子量および融点を一定とする最大流束を正確に予測する方程式が導かれる[A. キドニウス著、"制御薬物輸送に関する論文"(マルセル・デッカー・インコーポレイテッド、ニューヨーク、1991年、特に370頁の式3aおよび4a、および34頁の図2)参照]。たとえば、最も好ましい反対感作剤、シス-UCAの経皮輸送の場合、皮膚へ局所的に輸送でき、予想される最大流束は、1~50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ の範囲にある。この値は、たとえば皮膚年齢、皮膚種類および皮膚状態の変化に依存する。好ましい範囲は5~25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ である。従って、当業者にとって理解されるように、個々の反対感作剤、たとえばシス-UCAの輸送は、該反対感作剤の選定ビヒクルにおける飽和率によって制御される。

【0065】シス-ウロカニン酸の製造:シス-UCAを含有する製剤は公知で、かつ公知の方法で作ることができる。たとえば、トランス-UCA含有溶液を光異性化に付して、トランス体をシス体に実質的に変換することができる。任意にpH1~12に緩衝される、所望の濃度を調整するのに、水性、非水性またはこれらの混合系の適当な溶媒を使用する。典型例として、溶媒(たとえば水)中約1~5mg/mlのトランス-UCA(たとえば、シグマ・ケミカル・カンパニーから商業上入手可能)を含有する溶液を用いる。

【0066】

【実施例】次に実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

実施例1

シス-UCA含有溶液の製造:

A. トランス-UCA溶液

3lの脱イオン蒸留水を40℃に加熱する。この加熱水にトランス-UCA(9g、シグマ)をゆっくり加えた後、溶液を室温で3時間攪拌する。溶液を濾過し、滅菌条件下で密閉容器に移し、次いで室温にて6時間平衡状態に維持する。

【0067】B. シス-ウロカニン酸への光異性化

上記トランス-UCA溶液に、波長313ナノメートルで最大に光を発する6つのUV管を備えたUV-架橋ボックス(スペクトロニック・コーポレーション)で光照射する。照射強度は、3時間間隔にわたり90ワット/時間であった。間隔と間隔の間にサンプルを取り、クロマトグラフィーのテストに付して、シス体への変換量を測定した。トータル2000ジュール/cm<sup>2</sup>後、照射を止めて、シス/トランス比70:30の溶液を得る。このサンプルを以下に記載のテストに用いた。

【0068】実施例2

ヒト皮膚を通るウロカニン酸の経皮浸透:

A. 実験手順

皮膚浸透実験の最初に、ヒト皮膚を通るシス-UCAおよびトランス-UCAの流束を測定した。この情報は、TDSを用いるシス-UCAの局所輸送に必要である。シス-UCAは、上述の通り(実施例1参照)、トランス-UCAの溶液(ミズーリ州、セントルイスのシグマ・ケミカル・カンパニーから入手)を紫外線照射することによって製造した。皮膚浸透実験に当り、ヒト死体の皮膚を入手し、デルマトームで切断して、約400μmの部分肉厚皮膚を得る。この部分肉厚皮膚サンプルを、標準フランツ(Franz)細胞拡散室に移し、その角質層を側面に位置せしめ、次いで35℃の標準熱ブロック(ヒア

ス・リアクチャーサーム)中、pH7.2にてリン酸塩緩衝食塩水(PBS)で平衡にする。

【0069】B. 皮膚浸透後のウロカニン酸異性体の回収

UV照射したUCAの3種の溶液を調製した。全てのサンプルはシス-UCAおよびトランス-UCAの混合物で、約55~67%のシス-UCAを含有した。3種の溶液(0.5ml)を、拡散室のドナー室の皮膚サンプルに塗布し、レセプタ溶液(食塩水)の画分を集め、皮膚を浸透したシスおよびトランス異性体の量を、標準HPLC法で測定する。35℃で108時間の培養後、ドナー室に残ったUCAを集め、組織を均質にし、塩基(0.5N-KOH)で抽出する。組織抽出物を中和し、アリコートでHPLCで分析する。

【0070】レセプタおよびドナー室のシスおよびトランス異性体の回収率、組織中の保留量、および全回収率の全てを、下記表1に示す。この系のUCA異性体の回収率は定量で、塗布用量の90%以上に達した。塗布したUCA酸のほとんどは、浸透せず、拡散細胞のドナー室に回収された。浸透した画分はわずく、サンプル-Iの1.05%、サンプル-IIの1.48%、およびサンプル-IIIの15.14%であった。

【0071】トランス-UCAおよびシス-UCAは、投与形態および塗布用量の濃度の関数である速度で、ヒト皮膚に浸透した。サンプルIは、トランス-およびシス-UCAの両方とも、0.169μg/cm<sup>2</sup>/時間の最も遅い全浸透速度を示した。トランス-およびシス-UCAの混合浸透速度は、サンプルIIの場合1.08μg/cm<sup>2</sup>/時間、サンプルIIIの場合26.74μg/cm<sup>2</sup>/時間であった。

【表1】

表1: 皮膚浸透試験におけるウロカニン酸異性体回収の概要

サンプル	試験量	Z-UCA	レセプタ	ドナー	回収組織	全回収率
ID	(mg/ml)	(%)	(μg)	(μg)	(μg)	%
I	5.147	67	25	2,318	47	92.85
II	15.624	55	106	7,001	55	91.67
III	36.148	67	2713	13,897	203	93.02

【0072】下記表2に、ヒト皮膚を通るUCA異性体の流束を示す。トランス-UCAおよびシス-UCAは両方とも、比較できる流束でヒト皮膚を浸透した。サンプルIの全流束は0.17μg/cm<sup>2</sup>/時間(hr)、サンプルIIの全流束は1.08μg/cm<sup>2</sup>/hr、サンプルIIIの全流束は25.7μg/cm<sup>2</sup>/hrであった。UCAのシス-および

トランス-異性体の観察された流束は、ヒト皮膚を通る流束を予測するのに判明した方程式から誘導される流束速度の計算値の範囲内(5~10μg/cm<sup>2</sup>/hr)であった。なお、さらに詳しくは、上記キドニウス・A.著の文献を参照。

【表2】

表2: ヒト部分肉厚皮膚を通るウロカニン酸異性体の流束の概要

サンプル	Z-異性体	E-異性体	比	全流束
ID	(μg/cm <sup>2</sup> /hr)	(μg/cm <sup>2</sup> /hr)	(Z/E)	(μg/cm <sup>2</sup> /hr)
I	0.0987	0.0676	1.46	0.1690
II	0.5825	0.4765	1.22	1.0839
III	19.5648	7.2327	2.71	26.7138

【0073】実施例3

シス-UCAの生物学的活性: 接触過敏症の抑制

マスト細胞脱顆粒剤のシス-UCAについて、反対感作剤として作用するその能力を試験した。

#### 試験動物

BALB/c 雌マウスを特異病原体が存在しないコロニーに維持する。年令8～12週間の年令を調和したマウスを、フィルター保護ケージに維持し、該マウスに食物と水を気ままに与える。照明を調節して、12時間の明暗サイクルを設定する。

#### 【0074】実験手順

##### A. 感作の誘発

トリニトロベンゼンスルホネート(TNBS)の7%(w/v)使用液を蒸留水で調製する。先の試験より、この水可溶性ハプテンはBALB/cマウス(ストレイイン、1992年)を有効に感作することが認められる。感作の誘発に当り、5BALB/cマウスのそれぞれの表皮に、ヒルトップ(Hilltop)室を介して、35μgのTNBSを塗布する。

##### 【0075】B. 反応の喚起

5日目に、各マウスの右耳を20μlの1%トリニトロクロロベンゼン(TNCB)(アセトン中)で刺激して、接触過敏症反応を喚起する。刺激の直前および刺激の24および48時間後に、耳厚をばね荷重式キャリパーで測

定する。耳厚の測定値の単位は、mm×10<sup>-3</sup>である。対照と処置マウスの接触過敏症反応における統計上の有意差を、2つの独立した変数のスチューデントの(Student's)tテストで評価する。各グループは5匹のマウスを有する。陰性の対照マウスについては、100μlのPBS、pH5.5で24時間処置し、5日後に右耳を20μlの1%TNCBで刺激した。

#### 【0076】結果

C. 前処置対前処置+シス-UCAの共同投与  
前処置の場合、PBS、pH5.5中のUV照射したUCA(HPLC分析によりシス70%およびトランス30%が判明)の6%溶液100μlを、ヒルトップ室に入れ、次いでマウスのひげをそり落とした腹部の皮膚に24時間塗布する。次にマウスをPBS、pH5.5中の0.035%TNBS(w/v)100μlで表皮感作する。前処置+共同投与の場合、マウスに最初、上述の前処置を24時間行った後、6000μgのUCA(6%溶液100μl、PBS、pH5.5中60mg/ml)を、35μgのTNBSといっしょにヒルトップ室に入れる。この実験の結果を、下記表3に示す。

#### 【0077】

##### 【表3】

表3: シス-ウロカニン酸は接触感作を抑制する(前処置対前処置+共同投与)

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(PBS, pH5.5)			
24時間	20.8±2.1	—	—
48時間	15.8±3.6	—	—
TNBSのみ(35μg)			
24時間	82.3±7.0	61.5	—
48時間	58.3±10.0	42.5	—
- 酸 (PBS, pH5.5) (前処理のみ) + TNBS(35μg)			
24時間	40.3	19.5	68.3
48時間	25.5	9.7	77.2
- 酸 (PBS, pH5.5) (前処理+共同投与) + TNBS(35μg)			
24時間	49.8	29.0	52.8
48時間	34.6	18.8	55.8

すなわち、TNBSによる感作前のシス-UCAの前処置は、交差反応ハプテン、TNCBによる刺激に対して、それぞれ68%および77%抑制の24時間および48時間耳膨潤応答をもたらした。前処置+共同投与のプロトコルでは、TNCBによる刺激に対して、それぞれ53%および56%抑制の24時間および48時間耳膨潤応答であった。

【0078】D. 接触感作のシス-ウロカニン酸抑制は、用量に依存する：接触感作反応のシス(cis)-UCA抑制の用量応答試験を行った。これらの実験結果を、下記表4に示す。

#### 【0079】

##### 【表4】

表4: cis-ウロカニン酸は接触感作を抑制する(用量応答効果)

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(PBS)	19.3±6.4	—	—
TNBSのみ(3.5mg)	162.3±21.8	140.2	—
TNBS+			
cis-UCA 200μg	109.0±8.6	89.7	36.0
cis-UCA 600μg	71.3±16.2	52.0	63.0

なお、cis-UCAはPBS, pH 7.2に溶解し、耳厚は刺激の24時間後に測定した(N=5)。このように、3.5mg TNBSによる接触感作の誘発の24時間前の200μgまたは600μgのcis-UCAの前塗布により、それぞれ36%または63%抑制の耳膨潤応答がもたらされた。これらの結果から、cis-UCAは抑制された用量依存方法で、接触感作応答の誘発を有効に抑制することが認められる。

【0080】E. cis-UCAの他の投与方法

表5: cis-UCAの内皮注射は接触感作を制御する

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(PBS, pH5-6)			
24時間	12.4±3.7	—	—
48時間	4.0±1.7	—	—
TNBS(35μg)			
24時間	83.0±7.9	70.6	—
48時間	47.6±4.9	43.6	—
cis-UCA(200μg) + TNBS(35μg)			
24時間	48.8±4.2	36.4	48.4
48時間	33.8±5.4	29.8	31.6

このように、TNBS(35μg)による接触感作の誘発の24時間前の200μgのcis-UCAの内皮注射により、20μlの1%TNBSによる表皮刺激に対して、48%および32%抑制の耳膨潤応答がもたらされた。

【0082】実施例4

マスト細胞脱顆粒剤のクロロキンによる接触感作の抑制: 本発明者は、cis-UCAが、皮膚マスト細胞の脱顆粒を必然的に伴う機構によって接触感作を抑制する、反対感作剤の新種の一員であることを見出した。上述の如く、cis-UCAは、反応性の高い化学的抗原のTNBSによる接触感作を抑制するのに極めて有効であった。他の実験により、トランス-UCAは抑制活性が極めて低いことが示された。この差は、cis-UCAが効力あるマスト細胞脱顆粒剤であるのに対し、trans-UCAがそうでないという未認識の事実(なお、該事実を裏付ける証拠は入手可能)を反映するものと思われる。

表6: 接触感作のクロロキン抑制

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(PBS)			

上記の結果から、cis-UCA単独、またはcis-UCAと感作薬物の混合物からなる配合物を完全状態の皮膚に輸送しうる制御放出装置または経皮装置の加工が可能とすべきことが認められる。この輸送方法に加えて、感作剤の表皮塗布の前のcis-UCAの内皮注射の効力を試験した。

【0081】これらの実験結果を、下記表5に示す。

【表5】

【0083】従って、本発明によれば、接触感作の誘発を抑制する作用物質の能力と、マスト細胞脱顆粒を誘発する能力とに、相関関係が存在する。このため、本発明者は、他のマスト細胞脱顆粒剤も接触感作の誘発段階を抑制するものであることを予測した。この予測について、クロロキンの活性を調べることによって試験した。クロロキンは周知の抗マラリア薬で、これもマスト細胞脱顆粒剤として作用する〔グリーンらの「Skin Pharmacol.」(2: 77~85、1989年)参照〕。TNBSによる感作を上述の如く誘発せしめる。TNBSによる表皮感作の24時間前に、5匹のマウスの内皮にクロロキン(200μg)を注射する。この実験結果を、下記表6に示す。

【0084】

【表6】



24時間	16.8±2.9	—	—
48時間	16.8±0.9	—	—
TNBS (2.45mg)			
24時間	100.6±15.6	83.6	—
48時間	160.8±28.1	144	—
TNBS + (200 $\mu$ g)			
24時間	67.4	50.6	39.6
48時間	93.8	77.0	46.5

クロロキン用量(LD値の10%)を内皮投与した。  
このように、致死量以下のクロロキン(LD<sub>50</sub>値の10%)によるマウスの内皮注射は、接触感作を40-47%抑制した。

#### 【0085】実施例5

マスト細胞膜の安定化剤は、接触感作を促進する：マスト細胞脱顆粒剤は反対感作剤として作用するという本発明者の考えに鑑み、さらに本発明者は、マスト細胞膜を安定化する作用物質は接触感作を抑制せず、むしろ接触

感作を増大せしめうることを予測した。この予測を試験するため、マスト細胞膜を安定化することが知られているクロモリンナトリウム〔クレインらの「Proc. Natl. Acad. Sci. USA」(86:8972~8976、1989年)参照〕を、上記クロロキンの場合と同じ実験で試験した。結果を下記表7に示す。

#### 【0086】

#### 【表7】

表7：接触感作に対するクロモリンの効果

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(PBS)			
24時間	16.8±2.9	—	—
48時間	16.8±0.9	—	—
TNBS (2.45mg)			
24時間	100.6±15.6	83.6	—
48時間	160.8±28.1	144	—
TNBS + (20 $\mu$ g)			
24時間	112.4±11.8	95.6	+14.1
48時間	185.2±16.1	168.4	+17.0

クロモリンは内皮注射した。この結果から、クロモリンナトリウム(20 $\mu$ g)の内皮注射は接触感作を抑制できないことが認められる。むしろ、クロモリンナトリウムの効果は、接触感作応答の14~17%増大を誘発させるものであった。なお、クロモリンナトリウムと同じ効果を有すると思われる他のマスト細胞膜安定化剤としては、シクロスポリンA、FK506、およびコルチコステロイド類が挙げられる。

#### 【0087】実施例6

皮膚におけるcis-UCAの抗炎症性効果：年令54才の男性被験者の、右足の下部中央にハチの針を刺した。1時間以内で、刺傷を取巻く皮膚部位は炎症を起こすようになり、24時間後には、遅延型敏感症のアレルギー反応が見られた。かかる皮膚領域は紅斑、硬結を示し、かつ触ると熱く、典型的な炎症性症状であった。この応答は数日間持続した。この疾患領域において、ゲル配合物(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)中の2%cis-UCAを炎症皮膚の2~3cm<sup>2</sup>領域に塗布して、処置を行った。対照の場合、炎症皮膚の同寸法領域に、cis

-UCAを除いた同じヒドロキシプロピルメチルセルロースゲルを塗布した。処置領域の両方を透明包帯でカバーした。

【0088】約1時間後に、cis-UCAで処置した炎症皮膚から紅斑および硬結が消失することを観察した。対照ゲルで処置した炎症部位に変化は見られなかった。この炎症性状態の逆転は、さらに6時間にわたって観察され、そして塗布後12時間の翌朝まで持続した。透明包帯を、処置開始から14時間後に除去した。対照皮膚部位は、硬結して赤くなっていたが、cis-UCA処置の皮膚部位は正常状態に抑圧され、かつ炎症皮膚のまわりと比較して、赤味は無くなった。cis-UCAは、現存する炎症性皮膚反応の減少に作用し、このため抗炎症剤として有用であるという結論に達した。この用途には、好ましくは、約0.1~10%のcis-UCAまたははその誘導体を含む医薬的に許容しうるビヒクルが適当である。

#### 【0089】実施例7

反対感作剤を含む経皮パッチの処方：

A. クレマスチン薬物の感作反応を阻止するcis-UCA含有パッチ  
抗ヒスタミンのクレマスチンを含有する2つのプラスチ

表8

成分

PVC レジン  
ジオクチルフタレート  
クレマスチン(薬物)  
cis-UCA

全成分を共に混合し、該どろった液体の5ml厚付着層をリリースレバー(release lever)に被覆して、パッチを作成する。次いで被覆層を300°Fで30秒間硬化せしめ、5ml厚の固体マトリックスパッチを形成する。

【0090】上記2配合物のクレマスチンのヒト皮膚への浸透のインビトロテストにより、両配合物は同様に浸透することが認められる。上記配合物をヒト被験者の皮膚へ24時間にわたって塗布すると、配合物1は配合物2より実質的に大きな刺激および／または感作をもたら

表9

成分

PVC レジン  
ジオクチルフタレート  
ISDN(薬物)  
オレイン酸(増進剤)  
cis-UCA

【0092】インビトロのヒト皮膚における浸透速度を測定すると、オレイン酸の存在はISDNの浸透速度をかなりに増大することがわかる。3パッチの全てを、ヒト被験者の皮膚に24時間にわたって置く。オレイン酸を欠くパッチ1、およびオレイン酸とcis-UCAの両方を含むパッチ3は、最小限度の刺激および／または感作を示す。これに対し、オレイン酸を含むが反対感作剤は含まないパッチ2は、実質的な刺激および／または感作を誘発する。

#### 【0093】実施例8

シス-ウロカニン酸の精製および濃縮：

A. シス-ウロカニン酸の精製

光異性化したtrans-UCA(cis/trans比=70:30もしくはそれ以上、実施例1の記載に準じ製造)の溶液を、ダウエックス(Dowex)1-X8(ビオラド)を詰め、かつ予め0.0125M酢酸アンモニウムで平衡状態にしたイオン交換クロマトグラフィーカラムに充填する。未結合物質を0.050M溶液で洗い落とし、0.050M酢酸アンモニウム(21)および0.5Mの同塩からなる41溶液の直線勾配でcis-UCAを溶離する。cis-UCA含有画分を、UV-分光光度計で同定し、HP

ゾル配合物を、以下の手順で製造する。該配合物1, 2を下記表8に示す。

【表8】

クレマスチン配合物(部)

1	2
59	58
37	36
4	4
0	2

す。

【0091】B. 浸透増進剤のオレイン酸の感作作用を阻止するcis-UCA含有パッチ

イソソルビドジニトレート(ISDN)薬物およびオレイン酸皮膚浸透増進剤を含有する3つのプラスチゾル配合物を、基本的に上記クレマスチンパッチの場合と同様にして調製する。かかる配合物1~3の概要を、下記表9に示す。

【表9】

ISDN/オレイン酸配合物

(部)

1	2	3
55	51	50
35	31	30
10	10	10
0	2	2
0	0	2

LCで確認する。スケール調整のため、51のtrans-UCA光異性化溶液を凍結乾燥で濃縮する。粉末を1.251の0.0125M酢酸アンモニウム緩衝剤に溶解し、汙過し、次いで600ml装填ゲルに付す。ぜん動ポンプ(P-1)および3方流れ分岐バルブを備えたFrac-200画分コレクター(ファーマシア)で、6ml画分を集める。この装置を用いて、興味のある画分のみを集める。

#### 【0094】B. ウロカニン酸の濃縮

cis-UCA異性体混合物またはcis-UCAの溶液を、凍結乾燥によりバルク量またはアリコートで濃縮する。この目的のため、かかる溶液を、凍結浴の適当な容器中で-80℃にて1.5時間、またはユニトップ(Unitop)室(バーチス)中で-40℃にて6~8時間凍結する。排気を行った後、第1および第2の凍結乾燥サイクルを用いて、溶媒を除去する。第1サイクルは、サンプルの温度を72時間にわたり-40℃から15℃へ徐々に上昇することからなり、そして第2サイクルはサンプルの乾燥後に、48時間にわたり15℃から35℃へ上昇することからなる。長期貯蔵品の場合、該室に窒素ガスを充填せしめ、ユニトップに組み込んだ機械式密栓装置でバイアルに栓をする。各バイアルのテフロン栓をアルミニ

ウムキャップおよび手握バイアルクリンプ装置(ウィートン)を用いて固定する。凍結乾燥したサンプルは冷凍機に貯え、これらの条件下数ヶ月間安定であった。

#### 【0095】実施例9

精製したシスーウロカニン酸による接触過敏症の抑制および免疫耐性の誘発：

A. 精製UCAによるBALB/cマウスの免疫抑制  
BALB/cマウスの腹部皮膚のひげをそり落とし、24時間後にそり落とした皮膚の限定領域にヒルトップ室を適用する。各種量の精製シスーウロカニン酸(実施例8の記載に準じ製造)を含有する0.2mlのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)ゲルを、そり落とした皮膚部位の表皮に塗布し、該部位をヒルトップ室でカバーする。陰性対照として、マウスを0.2mlのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)ゲル単独で処置し、該ゲル処置部位をヒルトップ室でカバーする。さらに弾性包帯を用いて、ヒルトップ室をしっかりと取付ける。1日後、ヒルトップ室を取外し、湿ったティッシュで余分のゲルをやさしくぬぐい取る。実験用マウスおよび対照マウスの両方に対し、ゲルにさらした皮膚領域へ10μlの1%DNCB/アセトンを1回塗布して感作し、次いで5日後に、右耳の内外面へ20μlの1%DNCB/アセトンを局所塗布して、接触過敏症反応を喚起せしめる。該刺激の24時間および48時間後に、デジタル型マイクロメーターキャリパーで、耳厚の測定を行う。

#### 【0096】B. 免疫耐性誘発

免疫耐性を誘発するため、BALB/cマウスを上述のUCA/ゲル配合物で処置し、次いで標準方法で感作反応を喚起せしめる。2週間後、対照(非感作)マウスおよび実験用(UCAの前処置で免疫抑制した)マウスの両方のひげをそり落とした背中の第2皮膚部位へ、10μlの1%DNCBを塗布して、前に感作したマウスを再感作する。5日後、対照および実験用マウスの両方に対し、左耳へ20μlの1%DNCBを塗布して刺激し、24時間後に耳厚を測定する。

#### 【0097】C. 結果

1. 精製シスーウロカニン酸の前処理による免疫抑制  
a. 24時間前処置規制  
前処置のため、2.5%HPMCゲル(E4M PREM)中で製造したUCAをエタノール75%/水25%混合物に溶解したもの、または10%UCA/HPMCゲルの100μlを、年令8~10週間のBALB/c系統マウスのひげをそり落とした腹部皮膚の限定領域に置き、該ゲルをヒルトップ室でカバーし、接着剤包帯で適切に保持する。5時間および24時間後にヒルトップ室を取外し、上記限定皮膚領域に10μlの1%DNCB/アセトンを塗布する。刺激および喚起の判定は、上述の通りである。

【0098】1%UCAおよび5%UCAゲルの24時間前処置の結果を、下記表10に示す。

【表10】

表10：シスーウロカニン酸は接触感作を抑制する

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(HPMC)			
24時間	244 ± 8	—	—
72時間	241 ± 4	—	—
DNCBのみ(100μg)			
24時間	332 ± 21	88.8	—
72時間	313 ± 32	72.0	—
— 酸			
2mg(1%) (HPMC)			
(前処置)+DNCB(100μg)			
24時間	270 ± 16	26	71
72時間	288 ± 23	48	33
— 酸			
10mg(5%) (HPMC)			
(前処置)+DNCB(100μg)			
24時間	261 ± 15	18	80
72時間	270 ± 15	30	59

1%UCAゲルの場合、刺激の24時間および48時間後にそれぞれ、71%および33%抑制の耳膨潤応答が見られた。5%UCAゲルの場合、刺激の24時間および48時間後にそれぞれ、80%および59%抑制の耳膨潤応答が見られた。

#### 【0099】b. 共同輸送

1つの実験において、5%UCAゲルを、1%DNCBと共同輸送するか、あるいは1%DNCBによる感作の前に24時間輸送する。感作をゲル配合物にて24時間行う。結果を下記表11に示す。

【表11】

表11: シス-ウロカニン酸による免疫抑制に関する共同輸送と24時間前処置の比較

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(HPMC)			
n = 5			
24時間	238 ± 9	—	--
48時間	230 ± 9	—	--
DNCB (100μg)のみ			
n = 7			
24時間	292 ± 13	55	--
48時間	291 ± 20	60	--
共同輸送 (UCA 10mg+ DNCB 100μg)			
n = 8			
24時間	277 ± 27	39	28
48時間	273 ± 23	43	29
なし(HPMC)			
48時間			
n = 5			
24時間	230 ± 4	—	--
48時間	251 ± 9	—	--
24時間前処置 (UCA 10mg)+ DNCB(100μg)			
n = 6			
24時間	260 ± 19	29	52
48時間	259 ± 12	20	69

【0100】刺激測定の後24時間後に、わずかなレベルの抑制が見られたが、これは統計上意味はない。これに対し、24時間前処置したマウスは、刺激の後24時間および48時間後にそれぞれ、52%および69%抑制の重要な感作抑制を示した。

他の実験において、7.5%UCAゲルを用い、5時間前処置の効果を24時間前処置規制と比較した。5時間対24時間前処置結果を、下記表12に示す。

【0101】

【表12】

C. 5時間対24時間の前処置

表12: シス-ウロカニン酸による免疫抑制に関する5時間対24時間前処置の比較

処置	耳厚 (mm×10 <sup>3</sup> )	耳膨潤 (mm×10 <sup>3</sup> )	抑制率 %
なし(HPMC)			
n = 6			
24時間	237 ± 8	—	--
48時間	236 ± 15	—	--
DNCBのみ(100μg)			
5時間前処置			
n = 8			
24時間	320 ± 34	83	--
48時間	299 ± 30	63	--
DNCBのみ(100μg)			

24時間前処置			
n = 8			
24時間	353 ± 30	116	--
48時間	316 ± 33	80	--
5時間前処置			
(UCA 15mg)+			
DNCB(100 $\mu$ g)			
n = 8			
24時間	285 ± 27	42	46
48時間	284 ± 20	42	27
24時間前処置			
(UCA 15mg)+			
DNCB(100 $\mu$ g)			
n = 8			
24時間	288 ± 25	47	59
48時間	276 ± 14	36	54

5時間前処置規制の場合、刺激の24時間および48時間後にそれぞれ、46%および27%のかかなりの抑制が見られた。これは、標準の24時間前処置規制で得られる結果、すなわち、刺激の24時間および48時間後の抑制率がそれぞれ59%および54%に比べて優れている。

【0102】2. シスーウロカニン酸は免疫耐性の状態を誘発する。

BALB/cマウス(N=8)に対し、ひげをそり落とし

た腹部皮膚(部位1)を1%UCA/HPMCゲルまたは5%UCA/HPMCゲルで前処置し、5日後に右耳を刺激する。UCA処置マウスを、表10に記載の如く免疫抑制する。同マウスに対し、そのひげをそり落とした背中の限定領域をDNCBで再感作し、5日後に左耳を再刺激し、刺激の24時間後に耳厚を測定する。この実験結果を、下記表13に示す。

【0103】

【表13】

表13: シスーウロカニン酸は免疫耐性を抑制する

処置	耳厚 (mm $\times 10^3$ )	耳膨潤 (mm $\times 10^3$ )	抑制率 %
なし(HPMC)			
(日-1)			
24時間	256 ± 5	—	--
DNCBのみ(100 $\mu$ g)			
(日22)			
24時間	401 ± 47	145	--
- 酸			
2mg(HPMC)			
(日-1)+DNCB			
(100 $\mu$ g)(日22)			
24時間	327 ± 60	70	51
- 酸			
10mg(HPMC)			
(日-1)+DNCB			
(100 $\mu$ g)(日22)			
24時間	334 ± 17	84	42

このように、1%UCAゲルを受容したマウスは51%抑制の耳膨潤応答を示すが、5%UCAゲルを受容したマウスは42%抑制の耳膨潤応答を示した。

【0104】実施例10

シスーウロカニン酸はマスト細胞脱顆粒を誘発する:

A. シスーウロカニン酸によるマスト細胞のカイメース

除去

カイメースは、皮膚マスト細胞から脱顆粒によって放出される、キモトリプシン活性を持つたんぱく分解酵素である。該酵素は、内皮細胞基底膜マトリックスプロテインのたんぱく分解性損傷に関係し、これによって白血球漏出を助長する。皮膚器官培養の真皮の寒冷切片に見ら

れる、サイメース除去の特異的免疫組織化学染色として、マスト細胞からサイメースの放出が検出される。陽性対照として、皮膚器官培養の培地に5 mMの硫酸モルヒネ( $\text{MSO}_4 + \text{ctrl}$ )を加える。陰性対照は、未処置の培地( $\text{SCM} - \text{ctrl}$ )である。培地にシス-ウロカニン酸を1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ および10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で加える。これらの実験結果を、図1に示す。

【0105】対照未処置皮膚から得られる寒冷切片は、 $88 \pm 12$ のサイメース陽性マスト細胞/ $\text{mm}^2$ を示した。硫酸モルヒネで処置した陽性対照は、サイメース陽性細胞がかなりに除去された( $37 \pm 15$ )。また1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ または10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で処置した皮膚も、それぞれ $22 \pm 20$ または $20 \pm 10$ のサイメース陽性マスト細胞が除去された。

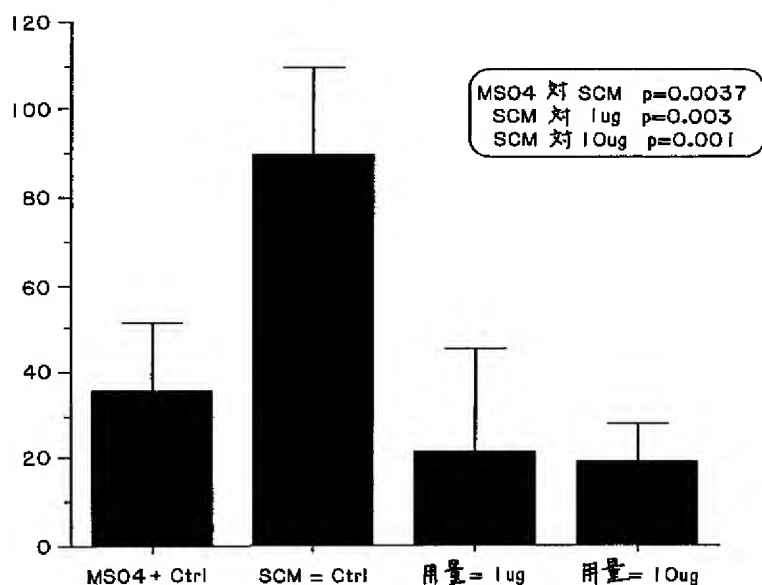
【0106】以上の通り本発明について詳しく説明した

が、当業者であれば、広範囲にわたる等価のパラメータ、濃度および条件の下で、かつ本発明の精神および技術的範囲から逸脱せずに、並びに必要以上の実験作業を行うことなく、本発明を実施できることが認められよう。本発明はその特別な具体例に関して記述されているが、他の改変を成しうることが理解されよう。本願は、概して本発明の原理に伴う発明のバリエーション、用途または適応のいずれをも保護することを意図するものであり、本発明が関係する技術分野に属する公知または通常のプラクティスに適合する、本発明開示内容以外の事項を包含する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例10のシス-ウロカニン酸によるマスト細胞からのサイメース除去を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/22	A D A	9454-4C		
31/34		9454-4C		
31/38		9454-4C		
31/40		9454-4C		
31/415		9454-4C		
31/44		9454-4C		
31/485		9454-4C		
31/49		9454-4C		
31/565		9454-4C		
38/00				

38/04

39/395

Y 9284-4C

(72)発明者 アジス・キドニウス  
アメリカ合衆国ニュージャージー州ケンダ  
ル・パーク、サベイジ・ロード17番